FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

457 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Ernest JACQUET

Né le 24 septembre 1892 à Parmain (Seine-et-Oise)

Interne des Hôpitaux

L'ANÉMIE SPLÉNIQUE INFANTILE

PAR LEISHMANIA

(KALA-AZAR)

OBSERVÉE EN FRANCE

Président : M. CARNOT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE . . .	Chimie biologique.
BRANCA . . .	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
N.	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . .	Histologie.
CHIRAY . .	Pathologie médicale.
CLERC . . .	
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	
GARNIER. . .	Pathologie expérimentle
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie
N.	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER. . .	Obstétrique.
MOCQUOT .	Pathologie chirurgicale
MONDOR. .	
MOURE. . .	
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils .	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.
VELTER . . .	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT. .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

— IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
CHEVASSU .		LŒPER. . .	
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LERBOULLET . . .	Clinique médicale infantile.	N....	Clinique médicale.
		SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidentés du tr vail, les mutilés de guerre et les infirm adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinion émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comm propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni impr bation.

A MON BIEN-AIMÉ FRÈRE

LE DOCTEUR PAUL JACQUET

Médecin des Hôpitaux

Qui fut mon premier et plus affectueux Maître.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Professeur de thérapeutique
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu accepter de présider cette thèse, et à qui nous renouvelons l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse affection.

A MES MAITRES DANS LES SERVICES D'ENFANTS :

A M. le Docteur Jules RENAULT

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a suggéré l'idée de cette thèse.
En témoignage de profonde gratitude et de respectueux attachement.

A M. le Docteur LESNÉ

Médecin des Hôpitaux

A M. le Professeur BRINDEAU

A MM. les Docteurs Jean HALLÉ, BARBIER, ROUBINOVITCH, MACÉ

En témoignage de reconnaissance et de respectueux dévouement.

A LA MÉMOIRE du Professeur Auguste BROCA

A M. le Professeur agrégé RIBIERRE

Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur COURTOIS-SUFFIT

Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur HUDELO

Médecin des Hôpitaux

En témoignage de sentiment filial de reconnaissance et d'affection.

A LA MÉMOIRE du Docteur BEURNIER

Chirurgien des Hôpitaux

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

M. le Docteur COURTOIS-SUFFIT.
M. le Professeur WIDAL.
M. le Docteur RIST.
M. le Professeur agrégé RIBIERRE.
M. le Docteur HALLÉ.
M. le Docteur BARBIER.

Internat provisoire

M. le Docteur ROUBINOVITCH.

Internat

M. le Docteur MACÉ.
M. le Professeur BROCA (*in memoriam*).
M. le Docteur FAURE-BEAULIEU.
M. le Professeur agrégé RIBIERRE.
M. le Docteur Jules RENAULT.
M. le Docteur LESNÉ.

A MES AUTRES MAITRES :

M. le Docteur ENRIQUEZ.

M. le Docteur POTHERAT (*in memoriam*).

M. le Docteur CHIRIÉ.

M. le Professeur LEMIERRE.

M. le Professeur agrégé ABRAMI.

M. le Docteur DALCHÉ.

M. le Professeur agrégé LEREBOULLET.

A Messieurs les Docteurs :

M. le Professeur Michel POLONOVSKI.

A qui nous sommes uni par les liens de la plus fraternelle affection.

M. le Professeur agrégé MONDOR.

M. le Docteur Jean MADIER, Chirurgien des Hôpitaux.

MM. les Docteurs LORTAT-JACOB, CAIN, CHEVALLIER, Léon KINDBERG, Médecins des Hôpitaux.

M. le Docteur Pierre-Paul LÉVY.

MM. les Docteurs Louis LE SOURD, RENDU, MAURER, ROLLAND, Gaston DURAND, WILMOTH, Pierre-Jean MÉNARD (*in memoriam*).

INTRODUCTION

Ayant été à même, au cours de ces derniers mois, de suivre pendant notre Internat chez notre Maître, le docteur Jules Renault, une enfant atteinte d'anémie splénomégalique fébrile, chez laquelle le diagnostic de kala-azar put être envisagé et confirmé après recherche du parasite et la guérison obtenue après le traitement spécifique par un sel d'antimoine, il nous a semblé intéressant de grouper avec l'observation rapportée les cas analogues observés et publiés en France depuis quelque temps, d'insister sur les difficultés de diagnostic auxquelles on peut se heurter et de tenter de montrer qu'il s'agit là d'une affection non rare avec laquelle il faut compter chez nous à l'heure actuelle.

De plus, ayant été incité à relire dans les articles et dans les livres les descriptions classiques de splénomégalies primitives de l'enfant et de l'adulte, nous avons été frappé de voir dans les syndromes décrits sous le nom d'anémie pseudo-leucémique (Von Jacksh et Luzet 1889-90, d'anémie splénique de Strümpell, de splénomé-

galie primitive (Debove et Brühl) et surtout de maladie de Banti, toutes affections d'étiologie douteuse et non univoque, combien leur symptomatologie clinique et même hématologique se rapproche de celle du kala-azar. Et nous avons été amené à essayer d'en préciser les signes diagnostic et même à nous demander si quelques cas, où l'étiologie reste inconnue, où il n'y a pas de contrôle anatomopathologique, ne seraient pas à revoir à la lumière des notions nouvelles sur le kala-azar, kala-azar qui était à peine connu, auquel on ne pensait pas, qu'on ne recherchait pas en France jusqu'à ces dernières années.

Que le Docteur Jules Renault, qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous guider de ses précieux conseils nous permette de lui renouveler ici l'expression de nos remerciements respectueux, et de notre inaltérable gratitude pour la bienveillance qu'il a bien voulu nous témoigner, à nous et à ceux qui nous sont chers.

Nous adressons également nos remerciements les plus respectueux et les plus vifs :

Au Dr Charles Nicolle pour les notes et renseignements qu'il a bien voulu nous adresser à titre personnel.

Au Dr P. P. Lévy, qui a bien voulu nous aider de son expérience et de ses conseils.

Au Dr Monier-Vinard.

Aux Drs Joyeux et Léon Kindberg, qui ont eu la grande obligeance de nous permettre de profiter de leurs travaux personnels.

Nous donnons tout d'abord l'observation que nous avons pu recueillir personnellement (1).

Marie Org..., fillette de deux ans, née en Espagne, ne séjournant à Paris que depuis deux à trois mois, est amenée pour des douleurs abdominales dans le service du Dr Jules Renault à l'hôpital St Louis, où l'on constate une tumeur volumineuse de l'hypocondre et du flanc gauche et qui paraît être une rate hypertrophiée.

D'après les renseignements que nous donnent les parents, l'enfant éprouverait depuis quatre mois des douleurs qu'elle localise à la région péri-ombilicale ; elle aurait eu également des crises de diarrhée abondante sans vomissement, et des accès fébriles entrecoupés de rémissions, durant 1 à 3 jours.

Examen à l'entrée : Ce qui frappe d'abord est la pâleur de l'enfant, très prononcée sur les muqueuses et les téguments malgré le teint mat de ceux-ci.

La température oscille entre 38° et 39° ; le pouls est aux environs de 110 ; le poids est de 8.700.

L'abdomen est considérablement augmenté de volume et l'on sent au palper sous la paroi abdominale qui est souple et sans circulation collatérale, la rate largement développée en dessous du rebord costal gauche pour atteindre à droite l'ombilic et le pubis en bas. Sa surface est lisse et dure, son bord antérieur tranchant présente à sa partie supérieure une incisure nettement perceptible, alors que le bord postérieur reste difficile à délimiter. Elle est mobile, et ne paraît pas douloureuse ; la mensuration donne 16 cm. pour le grand axe et 10 cm. 1/2 pour le sens transversal.

Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt.

Il n'y a pas d'ascite et l'examen des différents organes ne

(1) Pour plus de détails, voir Communication de l'observation par MM. Jules Renault, P. P. Lévy, Corby et E. Jacquet (Société Médicale des Hôpitaux, juin 1926)

fournit aucun renseignement important : le cœur et les poumons paraissent normaux ; il n'y a pas d'adénopathies, le pharynx est normal, l'urine ne contient pas d'albumine.

La cutiréaction à la tuberculine est négative, et la réaction de Wassermann négative dans le sang ; enfin l'examen du sang montre un état d'anémie accentué avec leucopénie et mononucléose.

En raison de cette splénomégalie avec fièvre, anémie intense, et du séjour antérieur en Espagne, où, comme nous le savons, la leishmaniose existe à l'état endémique, on envisage alors le diagnostic de kala-azar dont on avait déjà observé un cas 3 ans auparavant dans le même service. Les parents de l'enfant parlant, malheureusement, à peine notre langue, nous n'avons pu préciser les conditions du début, l'existence de cas analogues alentour, ni la cohabitation avec des chiens.

Pour rechercher le parasite et nous rappelant que sa présence a été signalée comme constante dans la moelle osseuse, nous prions le docteur Mouchet de pratiquer une trépanation au niveau de l'extrémité inférieure d'un fémur en vue de prélever une parcelle de moelle osseuse juxta-épiphysaire. Cette intervention fut faite le 7 juillet mais dans les frottis la recherche du parasite resta sans résultat. On décida alors de pratiquer une ponction de la rate qui fut faite le 11 juillet avec une aiguille de nickel neuve et fine, sans donner d'incident, mais là encore malgré de longues recherches aucun élément de leishmania ne put être découvert. Une deuxième ponction faite le 17 juillet resta aussi sans résultat.

Pendant tout le mois de juillet l'état reste stationnaire, la température descend néanmoins spontanément aux environs de 37° et s'y maintient une quinzaine de jours.

Vers le 1er août la fièvre reprend ses oscillations ; une potion à base d'euquinine à 0 gr. 50 par jour, une série d'injections de sulfarsénol (5 injections de 5 à 12 centigr.) faites du 15 août au 5 septembre restent sans aucune action apprécia-

ble sur la fièvre qui garde sa courbe irrégulière avec accès thermiques et intervalles d'apyrexie relative de durée inégale. Cependant, la médication arsenicale semble avoir amélioré l'état et le poids passe de 8.700 à 9.100.

L'état persiste ainsi pendant tout le mois de septembre et le début d'octobre. La température reste la même, la rate est toujours aussi volumineuse ; les hématozoaires recherchés à plusieurs reprises dans le sang sont toujours absents. Enfin l'examen radioscopique montre des poumons normaux, un cœur un peu augmenté de volume, et permet de voir à l'écran l'augmentation du foie et l'énorme hypertrophie de l'ombre splénique.

L'examen du sang, normal au point de vue temps de saignement, temps de coagulation et résistance globulaire, montre toujours l'anémie avec leucopénie. La réaction de Bordet-Wasserman est encore négative.

Ce n'est que le 20 octobre, 4 mois après l'entrée de l'enfant dans le service, que le diagnoctic de leishmaniose viscérale qui avait été envisagé d'emblée dans les premiers jours, put trouver sa confirmation parasitologique définitive.

Le Dr Legroux, de l'Institut Pasteur, ayant eu l'obligeance de bien vouloir examiner les frottis obtenus avec le suc splénique, trouve après un examen long et attentif et sur un seul frottis de la première ponction, quatre éléments typiques de leishmania avec leurs noyaux arrondis et leurs blépharoplastes bacilliformes.

On décide alors d'entreprendre le traitement spécifique par les sels d'antimoine et l'on choisit le stibényl qui avait donné de bons résultats dans un cas précédemment observé dans le service.

Ce traitement entrepris le 30 octobre par injections intraveineuses, puis intra-musculaires, va durer jusqu'au 17 février date de la guérison définitive de l'enfant, divers incidents ayant empêché de pratiquer les injections régulièrement tous les 2 jours.

Nous avons pratiqué 36 injections : les 3 premières à 0.05, 0.075, 0.10 intra veineuses, mais on dut abandonner par suite de la petitesse et de la fragilité des veines de l'enfant. Toutes les autres furent faites par voie intra-musculaire.

La dose était diluée dans du sérum physiologique à raison de 1 centigr. par centimètre cube et injectée lentement dans la veine ou répartie dans les deux régions fessières, puis ensuite injectée en un seul point. Toutes ces injections se sont résorbées parfaitement sans douleur et sans aucune induration.

Les doses furent portées à 0.125, 0.15, 0.175, puis 0.20 ; mais divers incidents empêchèrent de conserver le rythme régulier des injections. Outre les retards dans la livraison du médicament qui se produisirent quelquefois, quelques accidents d'intolérance, toujours légers, firent suspendre à plusieurs reprises le traitement. Une première fois le 23 novembre, des vomissements et de la diarrhée apparurent après une injection où l'on avait mélangé du stibényl frais avec du stibényl datant de 3 ans et resté inemployé dans le service. Le 8 décembre, même incident, alors que la dose est portée à 0 20. Le 30 décembre, vomissements à nouveau car on a été forcé d'employer encore du stibényl d'ancienne date. Cette fois la diarrhée va durer plusieurs jours et récidivera à la reprise des injections, le 4 janvier. Comme elle ne cède ni à la diète, ni au bismuth, les injections seront suspendues par précaution pendant plus d'un mois.

Dans cette première période, l'enfant a reçu 31 injections de stibényl, dont 3 intra-veineuses, le reste intra-musculaire, soit près de 5 gr. de ce médicament.

L'action sur la fièvre a été très nette : dès la première injection la température ne dépasse pas 38° le lendemain soir : après 5 injections ; elle est manifestement en décroissance oscillant de 37° à 37° 9. L'état général est meilleur, l'enfant a le regard plus vif, paraît moins pâle et moins grognon et recommence à jouer.

A la fin de décembre, la fièvre n'a pas atteint 38° depuis un mois.

La rate a parallèlement diminué de volume ; dès le 13 novembre elle a diminué d'un c/m dans ses deux axes et sa consistance est moins dure. Le 2 décembre, elle ne mesure que 15 × 8 ; le 4 janvier, c'est à peine si on perçoit son bord inférieur sous le rebord costal.

L'état général est allé en s'améliorant, le poids de l'enfant a augmenté, il est de 10.500 à la fin de cette période.

A la fin de janvier, malgré la suspension du traitement durant un mois, l'état général est toujours bon, l'apyrexie persiste mais l'examen du sang montre de nouveau une diminution du nombre des globules rouges. On décide alors de faire une nouvelle série de stibényl : 0.15, 0.15, 0.175, 0 20, 0.20, du 9 au 17 février. La dernière injection entraîne encore pendant quelques jours de légers phénomènes d'intolérance. Néanmoins, à la fin de février, la température s'est stabilisée aux environs de 37, la numération globulaire montre un taux voisin de la normale, l'état général est excellent, la rate a repris ses dimensions normales, et le 4 mars l'enfant cliniquement guérie est reprise par ses parents.

Examen du sang. — Nous avons pratiqué chez notre petite malade de nombreuses numérations globulaires.

1° Dans une première période, avant que le traitement n'ait été institué, nous avons constaté une anémie intense aux environs de 1.700.000, avec leucopénie et mono-nucléose, diminution du taux de l'hémoglobine, valeur globulaire-normale ou un peu augmentée.

25 juin :

Globules rouges .	1.760.000	Polynucléaires	27
— blancs .	4.200	Moyens mono	64
Hémoglobine ...	65 %	Grands mono	8
Valeur globulaire.	1,8	Lymphocytes.....	1

15 juillet :

Globules rouges..	2.746.000	Polynucléaires	26
— blancs..	4.400	Moyens mono	48
Hémoglobine ...	70 %	Grands mono	18
Valeur globulaire.	1,29	Lymphocytes	6
		Myélocytes	2

1er août :

Globules rouges..	1.740.000	Polynucléaires	24
— blancs..	4.400	Moyens mono	43
Hémoglobine	65 %	Grands mono	24
Valeur globulaire.	1,8	Lymphocytes	9

24 septembre :

Globules rouges..	2.960.000	Polynucléaires	30
— blancs..	10.400	Moyens mono	59
Hémoglobine	65 %	Grands mono	7
Valeur globulaire.	1	Lymphocytes	2
		Myélocytes	2

2° Dans une deuxième période, le traitement étant commencé le 31 octobre, un premier examen hématimétrique ne montre pas de changement notable, mais déjà cependant on constate que les polynucléaires sont proportionnellement beaucoup plus nombreux.

8 novembre :

Globules rouges..	1.450.000	Polynucléaires	47
— blancs..	4.000	Moyens mono	44
Hémoglobine	70 %	Grands mono	6
Valeur globulaire.	2,3	Lymphocytes	3

23 novembre :

Globules rouges..	2.560.000	Polynucléaires	39
— blancs..	6.500	Moyens mono	44
Hémoglobine	70 %	Grands mono	11
Valeur globulaire.	1,4	Lymphocytes	6

10 décembre :

Globules rouges..	3.000.000	Polynucléaires	62
— blancs..	7.600	Moyens monos	34
Hémoglobine	75 %	Grands monos	2
Valeur globulaire.	1,2	Lymphocytes	2

4 janvier :

Globules rouges..	5.740.000	
— blancs..	11.400	
Hémoglobine	75 %	Pas de pourcentage fait.
Valeur globulaire.	0,75	

29 janvier :

Globules rouges..	2.786.000	Polynucléaires	30
— blancs..	5.200	Mono-nucléaires	63
Hémoglobine	75 %	Lymphocytes	7
Valeur globulaire.	1,3	Eosinophiles	1

2 mars :

Globules rouges..	4.760.000	Polynucléaires	53
— blancs..	7.600	Moyens mono	40
Hémoglobine	85 %	Grands mono	5
Valeur globulaire.	0,8	Lymphocytes	1
		Eosinophiles	1

En résumé : Dès le début, après avoir envisagé d'abord la syphilis splénique, la tuberculose splénique, le paludisme, l'hypothèse clinique de Kala azar a été émise en se basant sur la pâleur, la grosse rate, la fièvre, le séjour antérieur en Espagne et l'anémie avec leucopénie et hypo-polynucléose.

Mais ayant pratiqué un prélèvement de moelle osseuse par trépanation, deux ponctions de rate, le parasite ne put être découvert aux premiers examens. Ce n'est qu'après l'examen d'une quarantaine de lames que, grâce à l'obligeance du Dr Legroux, le diagnostic clinique peut être confirmé par la

découverte de 4 corps de Leishman dans les frottis de la première ponction splénique.

Le traitement par le stibényl qui fut entrepris nous permit d'obtenir la guérison de l'enfant, dont les progrès purent être suivis pas à pas par l'examen hématologique.

*
* *

N'ayant nullement envisagé une étude d'ensemble sur la leishmaniose viscérale infantile, et désirant insister seulement sur quelques points particuliers de notre observation et de celles que nous avons pu réunir, notamment l'hématologie, le diagnostic, et le traitement, nous serons très brefs sur les autres chapitres, indiquant seulement les faits importants, ou ceux qui, à notre connaissance, ont été modifiés par les recherches les plus récentes.

HISTORIQUE

C'est en Italie, en 1880, que le type clinique de la maladie fut décrit d'abord par Cardarelli sous le nom d'anémie splénique infectieuse infantile, pseudo-leucémie infectieuse infantile, mais son origine parasitaire bien que soupçonnée, ne put être démontrée.

En 1903, Leishman, à Londres, découvre le parasite à l'autopsie d'un soldat mort à son retour des Indes, et quelques mois plus tard, Donovan à Madras, le trouve à son tour ; puis Laveran, quelque temps plus tard, étudie le parasite et le range dans l'ordre des Piroplasma.

Ainsi découvert dans la splénomégalie tropicale, l'agent parasite fut retrouvé dans l'anémie splénique infantile par Laveran et Cathoire chez un enfant de La Goulette, en Tunisie, à peine un an après la découverte de Leishman ; puis en 1905, Pianese, à Naples, le retrouve à son tour.

En 1908, Ch. Nicolle, décrit la maladie à Tunis et dénomme le parasite : Leishmania infantum. Le premier il réussit à le cultiver, à démontrer l'existence d'une leishmaniose spontanée du chien, à l'inoculer de l'homme au chien, et émet l'opinion que la maladie du

chien doit se transmettre à l'homme par un hôte intermédiaire.

A ce moment, on crut qu'il y avait deux sortes de parasites :

Leishmania Donovani, au foyer asiatique : Kala-azar tropical frappant surtout les adultes.

Leishmania infantum : Kala-azar méditerranéen frappant surtout les enfants.

Depuis, les idées ont évolué, et l'identité des deux parasites est maintenant définitivement admise.

Sans doute voit-on surtout les adultes atteints, et sans que l'on en connaisse la raison, aux Indes ; les jeunes enfants dans le foyer méditerranéen.

Mais actuellement les caractères parasitologiques ont été reconnus les mêmes dans les deux sortes d'infections, et l'on a pu dire que la découverte de la Leishmaniose méditerranéenne chez l'adulte fait tomber les dernières raisons qui paraissaient subsister de distinguer les deux formes.

Peu de temps après la découverte du parasite les observations de leishmaniose viscérale infantile se multiplient dans le bassin Méditerranéen. On la découvre non seulement en Tunisie, en Italie (où R. Jemma en 1913 déclarait 102 cas reconnus dans sa clinique), mais aussi en Sicile, en Sardaigne, en Espagne, au Portugal, au Maroc, en Macédoine.

En 1914, le premier cas de Leishmaniose canine est découvert à Marseille par Pringault, puis en 1917, dans sa thèse, il rapporte avoir trouvé 5 chiens infestés sur 300 examinés.

Mais il faut attendre jusqu'en 1918 où Labbé Targhetta et Ameuille rapportent le premier cas de Leishmaniose infantile observé en France.

Puis viennent les observations de MM. Carnot et Libert, — Klippel et Monier-Vinard, — J. Renault, Monier-Vinard et Gendron, — D'Œlsnitz, Balestre et Daumas, — Terrien et Bizard, — D'Astros, Giraud et Raynauld, — Giraud et Zuccarelli, — D'Œlsnitz, Daumas, Liotard et Puech, — Lemierre, Kindberg et Bernard. — Enfin, en 1925-26, le Dr J. Renault, P. P. Levy, Corby et nous-même observons un nouveau cas à Paris. En même temps, P. Giraud à Marseille pouvait en signaler près de 20 nouvelles observations.

Sans doute sur les 37 cas, dont 4 chez l'adulte, qui ont été publiés en France en un espace de 8 ans, tous ne sont-ils pas d'origine autochtone ; notre petite malade avait été vraisemblablement contaminée en Espagne, son pays d'origine. Ces cas n'en paraissent pas moins intéressants puisqu'ils prouvent qu'on peut être appelé à diagnostiquer le Kala-azar infantile non seulement sur la côte méditerranéenne mais même à Paris, et notre cas est le 4e qui y fut reconnu.

ÉTIOLOGIE

1° **Agent pathogène.** — Le Leishmania Donovani qu'il est juste de dénommer ainsi, — et non plus Leishmania infantum si les deux affections sont pareilles, — se présente avec les caractères longuement décrits par les auteurs et sur lesquels nous n'insisterons pas :

Corpuscules de 2 à 4 μ de diamètre ; noyau volumineux arrondi ou allongé, avec un blépharoplaste bacilliforme fortement coloré, disposé perpendiculairement ou tangentiellement au noyau ; cytoplasme finement granuleux, parfois vacuolaire. Ils se colorent fortement par les colorants neutres combinés : biéosinates, giemsa Leishman, etc. Ils sont toujours intra-cellulaires, occupant les mononucléaires, les cellules endothéliales, les macrophages des tissus ; mais dans les préparations par frottis ils s'extériorisent et paraissent libres.

Dans l'organisme infesté, ils envahissent constamment les cellules parenchymateuses du foie, de la rate, de la moelle osseuse ; mais on a pu les retrouver dans la plupart des autres tissus.

En culture, ils prennent une forme flagellée. Les premières cultures furent obtenues dans l'Inde par Rogers.

Puis Nicolle perfectionne la technique et utilise un nouveau milieu où le développement est abondant au bout d'une huitaine de jours à la température de 22 à 27°, à la surface de la gélose et surtout dans l'eau de condensation.

C'est le milieu Novy, Neal, Nicolle (N. N. N.), ainsi constitué : gélose 14 gr., sel 4 gr., eau distillée 900 cm³, réparti en tubes où l'on ajoute un quart de volume de sang de lapin.

On ensemence sur ce milieu la bouillie splénique retirée par ponction en même temps qu'on prépare les frottis, comme le recommande Ch. Nicolle.

On a pu y cultiver même le sang parasité recueilli par ponction veineuse : 2 cm³ de sang mélangé à 1 cm³ de citrate de soude à 6 %, on laisse le tout se précipiter, puis on ensemence le dépôt sur le milieu électif.

2° **Epidémiologie.** — *Nous ne savons rien sur le mode de propagation de la Leishmaniose viscérale.*

Depuis la découverte de la Leishmaniose spontanée du chien, on a cru trouver l'hôte intermédiaire nécessaire à la transmission du chien à l'homme et peut-être de l'homme à l'homme dans les puces et les punaises.

Si l'on pense qu'il est probable que le chien, réservoir de virus, transmette l'affection à l'homme par l'intermédiaire d'un insecte piqueur, on n'en a aucune certitude. On pense maintenant (Ch. Nicolle) que ni la puce du chien, ni la punaise commune, ni les tiques, ni probablement les moustiques ne transmettent la maladie.

On tend à incriminer actuellement aux Indes les phlébotomes, de même que pour le Bouton d'Orient ; on a pu retrouver des formes flagellées dans l'intestin d'un phlébotome (phlébotomus argentipes) dont la répartition géographique correspond à celle de la maladie, et qui serait le seul insecte (dit Christophers) dans l'intestin duquel le parasite se multiplie avec facilité.

Mais jusqu'ici les expériences probantes font encore défaut et l'on en arrive même à douter de la transmission de la maladie du chien à l'homme.

3° **Age des malades.** — Dans le kala-azar méditerranéen ce sont surtout les jeunes enfants qui sont atteints, de 18 mois à 3 ans ; mais l'affection a pu être reconnue même chez les enfants de 6 mois et l'on voit enfin rapportés des cas jusqu'à l'âge adulte.

Bien qu'il semble qu'on ait identifié les deux affections méditerranéenne et asiatique, il n'en paraît pas moins curieux de voir la prédominance considérable des cas infantiles reconnus dans nos pays. Aucune des raisons qu'on a invoquées ne paraît satisfaisante : réceptivité plus grande de l'enfant, résistance plus grande des adultes qui guériraient spontanément.

On en arrive à se demander si cette notion d'âge ne pourrait servir à orienter les recherches du mode de contamination encore inconnu. C'est une simple hypothèse que nous voulons émettre ici.

SYMPTOMES

1° **Incubation.**— La durée de l'incubation du kala-azar n'a pu encore être précisée. Sans doute expérimentalement et chez l'animal a-t-on pu montrer qu'elle était d'au moins 35 jours. Mais rien ne prouve qu'il en soit de même chez l'homme. L'infestation massive que réalise l'inoculation de pulpe splénique à l'animal, et qui abrège vraisemblablement la période latente précédant l'apparition des lésions viscérales évidentes, n'a pas lieu chez l'homme, si tant est que ce dernier soit contaminé par un insecte servant d'hôte intermédiaire. Il est vraisemblable qu'elle demande plusieurs mois au moins avant que les troubles fonctionnels soient assez intenses et persistants pour que le sujet ou que l'entourage de l'enfant s'en inquiètent. Mais à ce moment la splénomégalie est déjà évidente, si bien qu'il est impossible de fixer une limite ; tout ce qu'on peut faire est de lui reconnaître une limite maxima, puisqu'on a pu observer le kala-azar chez les enfants de 6 mois.

2° **Début.** — Le début clinique de la maladie est également difficile à préciser. Quand l'enfant est examiné, quand la splénomégalie est reconnue, il s'est

passé en moyenne 3 à 4 mois pendant lesquels l'enfant a eu de la diarrhée, a maigri, a pâli, a présenté enfin des accès fébriles irréguliers, et où son abdomen a progressivement augmenté de volume. Notre petite malade présentait depuis 4 mois déjà des douleurs abdominales, de la diarrhée, de la fièvre par accès de courte durée avec rémissions.

3° **Etat.** — Les symptômes de l'anémie splénique infantile se présentent toujours les mêmes, réalisant le même syndrome qu'on retrouve calqué dans toutes les observations et que nous retrouvons nous-même dans notre cas : pâleur, grosse rate, fièvre, foie modérément hypertrophié. Nous les décrirons rapidement.

La *Fièvre* est constante mais irrégulière, par accès, son rythme échappe à toute codification. Alors que chez l'adulte on peut en faire préciser les accès, leur heure, les frissons qui les précèdent, chez l'enfant on en est réduit à examiner la courbe de température.

Chez notre petite malade elle était des plus irrégulières. Avant le traitement, elle présentait de longues périodes fébriles où elle variait entre 38 et 40° pour retomber spontanément et demeurer quelques jours au voisinage de la normale. Ces caractères se retrouvent partout décrits. La fièvre peut se rapprocher tantôt de l'intermittente, tantôt de la rémittente, avec exacerbation matinale ou vespérale, présenter plusieurs acmés brusques ou un seul au milieu du jour. Son irrégularité même qui déroute et fait douter de l'existence d'accès palustres, paraît bien spéciale à l'affection.

Elle s'accompagne enfin parfois de frissons et de sueurs profuses. Elle ne cède pas à la quinine.

La *Coloration de la peau* est à la fois anémique, cireuse, uniforme, coïncidant avec la décoloration des muqueuses.

L'*amaigrissement* est constant ; il paraissait peu notable chez notre malade qui était surtout en retard de croissance sans qu'on put attribuer ce fait à la maladie. Tout cela contribuait à donner à l'enfant un aspect pâle et souffreteux.

Enfin, le *ventre est considérablement augmenté de volume.* saillant en avant surtout dans la position debout, déformé par l'hypertrophie splénique.

La *Rate* est énorme, véritable hyper-splénomégalie. Chez notre malade elle mesurait 16 cm. sur 10 1/2, atteignant le pubis et affleurant l'ombilic. Mais nous retrouvons dans les observations des chiffres bien plus élevés.

Elle est constamment lisse, dure surtout au niveau du bord antérieur où l'on perçoit nettement les incisures crénelées, élargies. Peu ou pas douloureuse, mobile, elle est sous la paroi et on en sent les contours à bout de doigt.

L'*hépatomégalie* est constante mais modérée, indolente. Il n'y a pas d'ascite, généralement pas de circulation collatérale, les urines sont normales.

A côté de ces symptômes constants, on rencontre accessoirement d'autres signes :

Souvent des *troubles gastro-intestinaux* : anorexie, vomissements, diarrhée, stomatite, et Jemma signale la possibilité de *noma* ;

Des *œdèmes* fugaces aux mains et aux pieds et de pathogénie mal élucidée;

Des *hémorragies* sous-cutanées ou des muqueuses;

Des *adénopathies* multiples.

Nous n'avons observé aucun de ces derniers symptômes dans notre cas.

HÉMATOLOGIE

L'examen du sang est de première importance dans le kala-azar infantile.

Modifications physico - chimiques et biologiques. — Elles ont été étudiées sans apporter d'appoint au diagnostic :

Les essais de séro-agglutination du parasite,

La réaction de déviation du complément,

La réaction de floculation n'ont donné que des résultats inconstants.

La précipitation des globulines contenues en excès dans le sérum, par l'eau distillée, préconisée par Brahmachari et Sia dans l'Inde, n'a pas de valeur spécifique.

La formol-gélification préconisée par Napier : une goutte de formol ajoutée à 1 cm^3 de sérum entraînant la gélification du sérum qui devient blanchâtre, puis complètement solide en quelques heures, se serait montrée plus constante.

Mais ces réactions doivent être considérées tout au plus comme des signes de probabilité.

Enfin le temps de saignement et le temps de coagulation sont à peu près normaux, comme nous avons pu d'ailleurs nous en rendre compte.

Modifications cytologiques. — Ce sont elles qui ont de beaucoup le plus de valeur pour le diagnostic et le pronostic ; les examens faits en série, comme nous les avons pratiqués, permettant de suivre pas à pas l'infestation et les progrès de la libération de l'organisme.

Dans la série rouge il existe une forte anémie globulaire. Dans les dix numérations que nous avons pratiquées, le chiffre des hématies s'est maintenu pendant tout le temps qui a précédé le début du traitement aux environs de 2 millions ou un peu au-dessous ; la teneur en hémoglobine aux environs de 65 %.

Dans la série blanche les modifications sont plus importantes encore ;

Quantitativement il y a *leucopénie* qui est constante, qu'on retrouve signalée dans toutes les observations françaises, et que nous avons trouvée nous-même aux environs de 4 400.

Qualitativement, la formule leucocytaire est profondément bouleversée : il y a mononucléose constante, importante, portant surtout sur les lymphocytes et les moyens mononucléaires entre 55 et 85 % ; diminution parallèle et parfois énorme des polynucléaires, au point qu'il est des cas où l'on n'en trouve plus sur les lames.

Peu ou pas d'éosinophiles pendant l'évolution de la maladie ; ceux-ci réapparaissent aux approches de la guérison.

La réaction myéloïde se montre très discrète, se réduisant à quelques normoblastes au hasard des examens, et à quelques myélocytes.

Sous l'influence du traitement la formule sanguine subit bientôt des modifications qu'on peut suivre. Il est fréquent de voir dès l'abord une aggravation apparente de l'état général coïncidant avec une recrudescence des modifications sanguines : l'anémie augmente encore, la leucopénie et la mononucléose s'exagèrent comme l'ont bien montré J. Renault, Lévy et Monier-Vinard. Cette réaction paradoxale cédant en général dès qu'ayant tâté la susceptibilité du malade on injecte l'antimoine à doses suffisantes et rapprochées.

Puis l'on voit survenir l'augmentation du nombre des polynucléaires au dépens de celui des mono, enfin le chiffre des globules blancs tend à reprendre son niveau normal, pendant que celui des hématies augmente et devient parallèle ; et c'est là le meilleur test de guérison.

En résumé : anémie globulaire à marche progressive, leucopénie, mononucléose, tels sont les caractères les plus constants du sang leishmaniosique.

Mais ils n'ont guère qu'une valeur de probabilité ; ils sont loin d'appartenir en propre au kala-azar, et nous nous réservons d'insister plus loin sur les difficultés de diagnostic qui existent avec d'autres anémies spléniques s'accompagnant aussi de leucopénie et d'hypopolynucléose.

RECHERCHE DU PARASITE

C'est le seul signe de certitude. Cette recherche pourra se faire extemporanément par étalement du sang sur lame, ou par frottis des particules qu'on aura retirées par ponction du foie, de la rate, de la moelle osseuse, ou par ensemencement sur milieu N. N. N. du peu de bouillie splénique ou de moelle qu'on a retiré.

Dans le sang périphérique, la recherche du parasite s'est montrée infidèle et n'est pas à conseiller, non plus que l'hémoculture.

La *Ponction du foie* a donné de bons résultats à Labbé, Targhetta et Ameuille, mais est peu employée et il est plus logique de rechercher le parasite là où on sait qu'il se multiplie le plus : dans la moelle osseuse et dans la rate.

1° Ponction de moelle osseuse : « La moelle osseuse est de tous les organes celui qui est le plus constamment riche en leishmania ».

Caronia opère avec un petit trocart ou une aiguille courte et robuste. On l'enfonce obliquement, de bas en haut, dans l'épiphyse supérieure du tibia près de la

diaphyse ; la résistance osseuse une fois vaincue, on tombe dans le tissu spongieux. A ce moment, s'il ne sort rien de l'aiguille, obstruée sans doute par de petites écailles osseuses, on la retire de 1 ou 2 millimètres, puis on la débouche au mandrin. On attend quelques secondes puis on la retire rapidement : de la pointe tombent une ou deux gouttes de moelle suffisantes pour l'examen.

Il est préférable de ne pas aspirer avec une seringue, ce qui risquerait de faire venir du sang.

2° Ponction de la rate : Elle est très facile, mais n'est pas néanmoins sans danger : outre les troubles nerveux réflexes qu'on a signalés, les risques de déchirure et d'hémorragie sont loin d'être nuls, surtout chez les enfants indociles, facilités encore par la fluidité anormale du sang de ces anémiques. P. P. Lévy eut une alerte impressionnante : à peine l'aiguille était-elle engagée dans la rate que le piston de la seringue fut refoulé par du liquide hémato-splénique ; il n'y eut heureusement pas de suite grave.

Pour pallier à ces inconvénients, on a conseillé de donner préventivement la potion classique au chlorure de calcium, et Manson Bahr préconise de donner un milligramme d'atropine une heure avant l'intervention, puis de faire la ponction après anesthésie locale à la novocaïne.

Pourtant nous ne relevons pas d'accidents mentionnés dans les observations que nous avons résumées. Et les renseignements que donne la splénoponcture sont

tellement importants, en regard des quelques accidents possibles, qu'il ne faut pas hésiter à la pratiquer ; tous ceux qui en ont acquis une certaine habitude la déclarent simple, inoffensive si l'on veut bien observer quelques précautions. Les deux ponctions spléniques que nous avons faites n'ont donné lieu à aucun incident.

Voici comment il convient de procéder, comme l'a montré Ch. Nicolle : Se servir d'une aiguille et d'une seringue parfaitement sèches pour éviter toute hémolyse. L'aiguille doit être relativement courte, la rate est sous la paroi, assez fine pour se mettre à l'abri des hémorragies, en acier ou en nickel et neuve et bien acérée. Les aiguilles en platine piquent moins bien, s'émoussent et risquent de déchirer les tissus. L'anesthésie locale est complètement inutile : l'enfant sera solidement maintenu couché sur le côté droit.

On ponctionnera en pleine rate, immédiatement au dessous du rebord costal, là où la rate est le moins mobile. Les Italiens conseillent de ponctionner d'abord la paroi, puis quand les cris et l'agitation se sont calmés, de ponctionner la rate. Il paraît plus simple et plus rapide d'opérer en un seul temps.

L'aiguille une fois introduite dans la rate, on peut soit la laisser en place quelques secondes, comme le pratiquent les auteurs italiens (Jemma), puis la retirer rapidement et recueillir les quelques gouttes de pulpe splénique contenues dans la lumière de l'aiguille ; soit adapter une seringue et pratiquer une à deux aspirations. Si rien ne vient, c'est qu'on est en plein tissu splénique, et l'aiguille retirée est bouchée par un peu de

pulpe riche en cellules parasitées. Si l'aspiration ramène du sang, retirer immédiatement l'aiguille et essayer de recueillir sur lame uniquement le peu de bouillie splénique qu'on a aspiré avec le sang, en examinant le tout par transparence, comme le conseille Manson Bahr. Il importe en effet de ne pas recueillir que du sang, ou trop de sang qui diluerait les particules parasitées et rendrait les recherches plus longues et difficiles.

Les suites de la ponction sont simples : maintenir l'enfant au lit pendant quelques heures et appliquer un bandage de corps modérément serré.

Sur les frottis de pulpe splénique et de moelle osseuse ainsi obtenus par ponction on doit trouver constamment les parasites en grande abondance. C'est du moins ce que rapportent la plupart des observations.

Or, ayant eu la possibilité, chez notre petite malade, de faire pratiquer une trépanation du fémur, chirurgicalement à ciel ouvert, et de prélever ainsi à coup sûr un morceau de moelle osseuse, l'examen prolongé des frottis n'a pu nous montrer de parasites. Dans les frottis de ponction splénique ce n'est qu'après de très longues recherches, que le Dr. Legroux put trouver 4 formes de Leishmania. Pourtant la maladie était en pleine évolution, fébrile, anémiante, cachectisante.

A vrai dire le Dr Ch. Nicolle nous a mis personnellement en garde contre les erreurs possibles : « la ponction de la rate dans des cas de kala-azar, nous dit-il, peut être négative parce qu'elle ne donne parfois que du sang » ; aussi a-t-il pris pour règle de faire toujours

un ensemencement du produit obtenu sur milieu N. N. N., en même temps que l'on pratique des frottis pour l'examen microscopique. Cet ensemencement fut fait dans le laboratoire du Dr Legroux, avec le suc splénique de la première ponction, mais resta négatif.

Cependant nous avons la certitude d'avoir observé dans nos ponctions faites avec le Dr Lévy, une bonne technique. Nous n'avons pas eu de sang libre, mais de la bouillie splénique, et pourtant sur une quarantaine de lames riches en cellules spléniques, ce n'est que sur une seule que l'on put trouver 4 corps de Leishman.

Bien plus, le prélèvement de moelle osseuse, qui est de tous les organes le plus constamment riche en parasites, pratiqué pourtant à coup sûr, chirurgicalement à ciel ouvert, ne décela aucun corps de Leishman.

*
* *

C'est sur ces faits que nous voulons surtout insister, qui nous paraissent avoir une grande importance. Il semble trop qu'il soit classique de trouver toujours de très nombreux leishmania, dès qu'on ponctionne une rate de kala-azar et qu'on fait un frottis. Cette opinion risque de faire méconnaître bien souvent l'affection.

Il nous semble que l'on n'a pas assez insisté sur cette particularité. Nous voudrions montrer, en nous appuyant sur notre cas personnel, qu'il ne faut pas s'attendre à ce que le parasite fourmille toujours sur les frottis, qu'il est nécessaire si on ne le trouve pas dès l'abord, de le chercher longuement et *d'ensemencer une partie du*

suc splénique recueilli sur milieu N. N. N. comme le recommande Ch. Nicolle ; enfin qu'il est des formes de l'affection, aiguës pourtant par leurs symptômes, où l'individu semble peu parasité, et qu'on risque ainsi, ayant pensé au kala-azar, d'abandonner ce diagnostic.

Quand un malade présente une affection qu'on soupçonne de nature syphilitique, il est courant de le soumettre au traitement spécifique sans être arrêté par les réactions sérologiques négatives. De même devrait-on agir envers le kala-azar.

D'après ce que nous savons de l'existence de formes peu infectantes où le parasite est des plus difficile à déceler, et d'autre part de l'innocuité et de l'efficacité des sels d'antimoine, il semble qu'on puisse être autorisé à conseiller le traitement d'épreuve dans toute anémie splénomégalique dont la cause reste douteuse.

DIAGNOSTIC

« *Pour diagnostiquer le kala-azar infantile, il faut y penser* ».

Et nous voudrions insister sur ce fait qu'il est encore dans nos climats et à Paris, considéré communément et bien à tort comme une affection des plus exceptionnelles. Or, il n'en est rien ; nous pouvons en rapporter plusieurs cas, d'origine méditerranéenne sans doute, mais reconnus ici même. Et il est certain qu'on en reconnaîtra bien d'autres, non pas peut-être, — et souhaitons-le, d'origine parisienne, mais parmi la population provinciale et surtout la population étrangère immigrante, qu'on rencontre si souvent maintenant dans nos salles d'hôpital.

Si l'on découvre facilement le kala-azar à Marseille, où P. Giraud vient d'en publier plus de 25 cas ; en Italie où Jemma accuse actuellement un millier de cas reconnus et traités par lui[1], c'est qu'on a appris à le considérer là comme une maladie qui « *existe* » et à laquelle on pense.

Or, ce ne peut être un diagnostic fait par élimination. En présence chez un enfant d'anémie avec grosse rate, on pourra bien envisager tous les diagnostics cliniques habituels ; si l'on ne pense pas au kala-azar on ne prati-

quera pas de ponction de rate qui est le seul signe de certitude. Bien plus, il ne nous paraît pas osé de dire, en l'état actuel de la question, qu'une anémie splénomégalique fébrile avec leucopénie, doit faire penser d'abord au kala-azar.

Nous voudrions insister un peu sur ce diagnostic, nous rappelant les étapes par lesquelles nous sommes nous-même passé.

1° Reconnaître la rate hypertrophiée est chose facile : la paroi est souple, il n'y a pas d'ascite gênante, les contours de la rate sont perçus souvent « *à bout de doigt* » ; rien ne rappelle un gâteau de péritonite tuberculeuse.

2° La rate reconnue, on ne s'arrêtera pas à discuter la possibilité d'une tumeur de l'organe.

Les *fibromes*, le *sarcome primitif*, les *kystes* n'ont rien à voir avec le caractère de la rate leishmaniosique.

Seul le *kyste hydatique* dans sa variété centrale ou descendante mérite-t-il d'être signalé ; et s'il ne faut pas compter sur l'éosinophylie sanguine qui est inconstante comme l'ont montré Rist et Kindberg, ni sur la réaction de déviation du complément, c'est néanmoins une affection non fébrile, et la numération montre bien une *légère anémie*, mais avec *formule blanche normale*.

A vrai dire ce sont là des diagnostics d'exception ; et en présence d'anémie splénomégalique chez un enfant c'est :

à la syphilis,

à la tuberculose splénique,

au paludisme qu'on pense ordinairement d'abord ;

enfin à l'anémie pseudo-leucémique.

L'existence de la fièvre pour ces diagnostics ne nous paraît pas avoir de valeur absolue ; si elle est constante dans le kala-azar, elle est des plus irrégulières échappant à toute description, et l'on sait d'autre part la facilité des réactions thermiques des jeunes enfants au cours des affections les plus diverses.

Syphilis splénique : C'est à la syphilis splénique que nous avions d'abord pensé. Elle est capable en effet dans ses manifestations héréditaires tardives, de se dévoiler par une splénomégalie qui peut atteindre un volume considérable, par une anémie très marquée, et même par de la fièvre avec troubles gastro-intestinaux.

Mais cette splénite interstitielle est relativement rare, on voit plus souvent des formes gommeuses qui enlèvent à la surface de l'organe la régularité des rates leishmaniosiques. De plus, il est rare de ne pas trouver quelques malformations faciales ou dentaires, quelque lésion oculaire concommittantes.

Enfin, quand elle revêt l'allure de l'anémie splénique (tel le cas de Grenet, Société Médicale des Hôpitaux, 14 décembre 1923) la syphilis n'entraîne pas de changement notable du nombre des leucocytes, mais il existe de la polynucléose à 85 % environ.

Cependant on n'a pas le droit de ne pas se mettre à l'abri d'une telle cause d'erreur. Chez notre petite malade nous n'avons abandonné définitivement cette hypothèse que quand deux réactions de Wassermann se furent montrées négatives.

Tuberculose splénique : La tuberculose dite primitive de la rate mérite aussi d'être envisagée : après quelques troubles digestifs ou des douleurs, la rate augmentée de volume est dure mais bosselée ; la fièvre peut exister, légère, irrégulière avec pâleur très accentuée.

Tantôt il s'agirait de tuberculose primitive à lésions non spécifiques (Jeanselme et E. Weill) réalisant une cirrhose hypertrophique de la rate qui pourrait être le premier stade d'une maladie de Banti. Tantôt cette anémie splénique tuberculeuse qu'Aubertin a pu observer chez un enfant de 3 ans, est due à une infestation massive de la rate avec gros tubercules.

En tous cas la formule leucocytaire montrerait là aussi de la *polynucléose* le plus souvent.

Mais nous n'avons guère envisagé ce diagnostic chez notre malade, la cuti-réaction s'étant montrée par deux fois négative chez elle.

Paludisme : Mais c'est avec le paludisme que le kala-azar présente le plus d'analogies. C'est le diagnostic qu'on porte d'abord dans presque tous les cas.

L'enfant est particulièrement apte à contracter le paludisme ; et dans la forme chronique le diagnostic est pour ainsi dire impossible avec le kala-azar : mêmes conditions climatiques, le paludisme et le kala-azar sont maladies de même région ; même pâleur, même retard de croissance, très grosse rate, troubles intestinaux, fièvre même qui a perdu tout caractère dans le paludisme chronique ; mêmes œdèmes possibles, foie légèrement augmenté, enfin même syndrome hématologique dans

l'anémie splénique paludéenne : anémie, leucopénie, mononucléose.

On a voulu se baser sur la fièvre ; mais celle-ci n'a plus dans la cachexie paludéenne les caractères cycliques du paludisme aigu, et dans le kala-azar nous avons été à même d'assister aux accès fébriles brusques entrecoupés de périodes d'apyrexie et simulant l'accès palustre.

On a invoqué la différence de volume et de forme de la rate : dans le paludisme elle resterait modérément grosse, elle aurait tendance à se développer horizontalement et non verticalement. Pour Pittaluga dans le paludisme c'est la partie inférieure seule de la rate qui s'hypertrophie ; dans le kala-azar c'est la rate tout entière et l'on sent bien l'encoche du bord antérieur que nous avions en effet remarquée dans notre observation.

Aucun de ces signes n'a de valeur, et seuls sont d'importance : d'abord le *traitement quinique* bien administré, puis la recherche de l'*hématozoaire* dans le sang.

Mais dans le paludisme chronique il semble que la présence des hématozoaires puisse être difficile à déceler dans le sang périphérique. On est donc conduit encore à conseiller une ponction splénique pour chercher l'hématozoaire ou les leishmanies ; encore faut-il que les deux affections (malgré ce qu'en dise Jemma) ne puissent coexister.

Anémies pseudo-leucémiques : En 1889 Von Jacksh, l'année suivante Luzet dans sa thèse attirent l'attention sur une forme spéciale d'anémie splénomégalique du jeune enfant simulant la leucémie. Cliniquement la rate est grosse, dure et lisse, le foie un peu tuméfié. L'examen du sang montre une anémie accentuée avec hématies nucléées et une leucocytose à peu près constante ; affection pouvant guérir et d'origine surtout digestive.

C'était du moins ce que rapportait Luzet dans sa thèse. Mais depuis les observations se sont multipliées. On a montré que la formule leucocytaire pouvait être variable : tantôt augmentation des polynucléaires avec réaction myéloïde : (anémie avec splénomégalie et myelémie de Weill et Clerc) pouvant être le premier stade d'une leucémie myéloïde ; tantôt lymphocytose prédominante ; souvent leucocytose globale très modérée. On a montré aussi que son étiologie n'est pas univoque et qu'on peut l'observer dans le rachitisme, dans les troubles digestifs chroniques, d'origine paludéenne ou syphilitique.

Sans vouloir nous étendre sur ce diagnostic, nous croyons pouvoir simplement mettre en garde sur sa confusion avec l'anémie par Leishmania à laquelle il faudra quand même penser.

*
* *

L'anémie splénique infantile par Leishmania, caractérisée par une splénomégalie fébrile avec anémie et leucopénie est donc d'un diagnostic difficile avec la syphi-

lis, la tuberculose splénique, l'anémie pseudo-leucémique.

Nous voudrions essayer de montrer maintenant que ce diagnostic est des plus difficiles sans le recours de la splénoponcture, avec certaines splénomégalies en apparence primitives qui présentent à peu près exactement les mêmes signes cliniques et hématologiques.

Nous n'insisterons pas sur :

Les Etats Sub-leucémiques, voisins de la leucémie myeloïde, qui encadrent l'anémie de Von Jacksh et Luzet et où les signes hématologiques sont tout de même bien tranchés.

Ni sur les Splénomégalies Primitives de Debove et Brühl. Ceux-ci (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1892, 29 juillet, p. 596) décrivent une splénomégalie primitive qui ne donne jamais de réaction ganglionnaire ni myéloïde. La rate est grosse, dure et lisse, la leucocytose est normale. Mais cette affection ne paraît pas bien définie et on l'a vue survenir seulement chez des adultes.

Quant à l'anémie splénique a type Strumpell, qu'Aubertin rattache aux anémies spléniques hémolytiques, elle se rapproche du syndrome de Banti et peut évoluer rapidement vers la mort avec anémie grave sans aboutir à la cirrhose. Rappelons que l'observation princeps de Strumpell est celle d'un malade atteint d'anémie avec grosse rate à l'autopsie duquel on trouva une rate molle et diffluente avec comme unique lésion une dilatation de tout le système veineux de l'organe.

*
* *

Mais nous voulons surtout insister sur les difficultés de diagnostic avec certains états s'accompagnant de leucopénie avec hypopolynucléose.

Maladie de Banti. — C'est presque toujours une maladie du jeune âge et de l'adolescence. Son étiologie en reste fort obscure ; elle n'est ni héréditaire ni familiale.

Banti la divise cliniquement en 3 périodes : une première période avec splénomégalie pure, pâleur, hémorragies avec anémie légère, hématies normales en général, leucopénie entre 2 et 4.000, hypopolynucléose, sans réaction myéloïde. Dans une deuxième et troisième période apparaît l'hypertrophie hépathique suivie de la cirrhose hépatique atrophique.

Cette affection a donné lieu à des discussions interminables. Les uns lui déniant toute individualité propre et retrouvant dans son étiologie : la syphilis, la tuberculose, le paludisme larvé. D'autres lui dénient même toute existence. D'autres enfin, éliminant ces *Pseudo-Banti* conservent l'entité clinique décrite par le professeur de Naples et à laquelle ils trouvent des caractères anatomopathologiques bien spéciaux : la fibro-adénie qu'on y rencontre ne pouvant se confondre avec les lésions des autres anémies spléniques.

Nous ne voulons pas nous étendre sur ces discussions ; nous voudrions faire remarquer deux faits sans plus : c'est que l'affection a été décrite par Banti à Naples, pays où le paludisme et le kala-azar, comme nous le sa-

vons depuis, sévissent à l'état endémique ; — que Nattan — Larrier (*Bulletin académie de Médecine*, 28 mai 1918) a vu, dans des cas asiatiques, il est vrai, le kala-azar aboutir à une cirrhose du foie.

Tout ce que nous pouvons nous permettre de dire c'est que les deux syndromes sont vraiment bien voisins, et qu'il ne faut pas, chez un enfant ou un adulte, se résoudre à admettre une maladie de Banti, sans avoir éliminé toutes les possibilités étiologiques non seulement par les examens habituels, mais encore par les recherches parasitologiques.

Maladie de Gaucher. — C'est aussi une anémie splénique avec leucopénie mais sans prédominance des poly ou des mono. Décrite par Gaucher dans sa thèse en 1882, la maladie qu'il dénomme épithélioma primitif de la rate, fut observée chez une femme qui présentait une très grosse rate sans fièvre et sans leucémie.

Le temps de saignement, le temps de coagulation sont normaux (Harvier et Lebée). Elle débute dans l'enfance dès les premières années. Ce n'est que l'examen anatomique qui est dans le cas de Gaucher caractérisé par la présence de traînées de cellules claires donnant l'apparence de noyaux cancéreux qui permet d'individualiser cette forme.

E. Weill et Chevallier en rapprochent la maladie de Nieman Pick frappant les enfants de 12 à 18 mois. Elle présenterait les mêmes caractères mais on n'en connaîtrait que quelques observations.

*
* *

Nous voyons donc que le terme d'anémie splénique employé pour la première fois par Gretsel en 1866, fut appliqué à toutes sortes d'anémies ; et qu'au fur et à mesure que progressaient l'anatomie pathologique, la bactériologie et la parasitologie, on assistait à son démembrement.

Banti, en 1894, tente d'isoler de ce groupe un type clinique particulier. Ultérieurement on en détache la tuberculose splénique, la maladie de Gaucher, la syphilis splénique, la rate hémolytique et enfin deux affections d'origine parasitaire : le paludisme et l'anémie par Leishmania. « Il se peut même que, la maladie complètement démembrée, le nom du tout restera à une partie qui ne sera vraisemblablement composée que de cas observés dans les pays méditerranéens » (M. Roch 1914. Rapporté par Kinberg).

Nous pensons donc que l'anémie splénique infantile par leishmania ne saurait être un diagnostic d'exception ni un diagnostic fait par élimination. Trop d'affections y ressemblent cliniquement et hématologiquement ; à un tel point qu'il semble permis de se demander si quelques cas d'anémie splénomégalique primitive dont l'étiologie resta inconnue et qui ne furent contrôlés par aucun examen anatomique, ne furent pas des cas d'infestation par leishmania.

Bien plus, d'après Ch. Nicolle, Jemma, P. Giraud, on observe encore en pays méditerranéen des splénomégalies primitives de l'enfance qui ne sont ni paludéennes ni leishmaniosiques et dont la cause reste inconnue.

Ch. Nicolle pense qu'il s'agit de cas de Kala-azar en voie de guérison spontanée. Nous nous permettons d'émettre l'hypothèse qu'il s'agit peut-être là de splénomégalies par leishmania, mais subaiguës, peu infectantes, où les corps de Leishman sont difficiles à trouver, comme nous le fait supposer notre observation.

En résumé. — La recherche du diagnostic passe schématiquement par 3 étapes :

Une étape clinique le plus souvent insuffisante pour conclure.

Une étape hématologique qui permet d'éliminer quelques maladies, tout en laissant subsister l'hésitation entre paludisme, splénomégalie primitive, maladie de Gaucher, maladie de Banti.

Une étape biologique et parasitologique qui permet d'éliminer la tuberculose par la cuti-réaction et la réaction de Besredka, la syphilis par la réaction de Wasserman, le paludisme par la recherche des hématozoaires.

Encore, la cuti-réaction et la réaction de Wasserman positives ne suffisent-elles pas à éliminer dans certains cas toute possibilité de Leishmaniose qu'on devra quand même rechercher.

TRAITEMENT

Jusqu'à ces dernières années encore il n'y avait pas de traitement du kala-azar, les nombreux médicaments essayés étaient restés inefficaces.

On avait essayé la *quinine* ; son manque d'action venant même à l'appui du diagnostic de kala-azar.

Puis tous les *arsenicaux : hectine*, *atoxyl*, *cacodylates*, *novarsénobenzol*, et l'on avait cru leur trouver une action bienfaisante. Celle-ci n'avait rien de spécifique, l'amélioration qu'on put observer étant due uniquement à l'action tonique du médicament ; nous-même avions constaté chez notre petite malade un accroissement de poids à la suite d'une série de sulfarsénol, que nous avions faite avant d'avoir pu poser le diagnostic.

De même, *les vaccins*, *la radiothérapie*, *les mercuriaux* furent essayés, enfin la *splénectomie*.

Splénectomie. — Celle-ci mérite d'être signalée plus longuement. Salazar de Souza y consacre un article

dans les Archives de Médecine des Enfants puis y insiste de nouveau au Congrès de Médecine Tropical de 1923. Il rapporte des résultats satisfaisants.

Mais l'observation de Lemierre, Kindberg, et Bernard, toute récente, nous montre une malade qui sembla améliorée après splénectomie, mais dont l'état s'aggrava ensuite et qui succomba à la cachexie, le traitement antimonié étant commencé trop tard.

Expérimentalement, Ch. Nicolle l'a démontrée inefficace contre le kala-azar du chien qui continue à évoluer. Enfin cette opération paraît vraiment illogique. A moins qu'on ne puisse la pratiquer tout au début, en supposant que la rate seule soit contaminée à cette période, on ne voit pas bien l'action que peut avoir cette intervention quand le parasite est déjà largement répandu dans le foie, la moelle osseuse et sans doute bien d'autres tissus.

Antimoine. — Préconisé d'abord dans le traitement des trypanosomiases par Nicolle et Mesnil en 1906, expérimenté par Plimmer et Thomson, par Broden et Rodhain en 1908, c'est en 1913 que Vienna et Machado l'essayent avec succès dans 2 cas de leishmaniose cutanée. Mais c'est par Caronia et Di Cristina, en 1914, que l'antimoine fut appliqué pour la première fois au traitement du kala-azar infantile.

Cette fois le traitement véritablement spécifique était trouvé : la mortalité qui était de 90 % avant son emploi, tombe à 30 et même 20 %.

1° Les premiers expérimentateurs utilisaient LE TAR-

TRE STIBIÉ, émétique de potasse. On l'injecte par voie endoveineuse en solution très diluée à 1 ou 2 % et on débute par une dose faible de 0,02 ou 0,03 pour atteindre 0,05 ou 0,07 suivant l'âge de l'enfant. Ces injections sont faites tous les 2 jours ou tous les 3 ou 4 seulement s'il y a déficience hépato-rénale.

Par voie intra-musculaire il fut essayé, en solution glycérinée et phéniquée (Castellani), même par voie buccale mais sans grand résultat.

Mais bien qu'efficace, ce premier médicament ne se montra pas sans inconvénients ni même sans dangers chez certains individus. L'inconvénient le plus fréquent est la toux qui survient en même temps que l'injection ; les nausées immédiatement après ; les vomissements qui peuvent survenir au bout de 4 ou 5 heures ; la diarrhée intense durant 24 heures ; enfin parfois de la cyanose avec collapsus cardiaque. En second lieu c'est un médicament nocif pour les tissus ; s'il n'est pas injecté strictement dans la veine, ce qui n'est pas toujours facile chez l'enfant, ou en plein muscle, une goutte dans le tissu cellulaire sous-cutané suffit à provoquer des réactions pénibles et même des abcès à tendance nécrotique. Et Monier-Vinard nous a dit avoir vu une malade rendue ainsi impotente, présentant des escarres aux deux plis du coude et aux deux cuisses, aux points d'injection.

Enfin c'est un médicament qui, en plus de ces inconvénients, nécessite des cures prolongées : l'amélioration est lente dans bien des cas, la guérison demandant de 40 à 50 injections pour survenir.

Pourtant, après avoir été quelque temps abandonné, l'émétique semble revenir en faveur auprès des médecins étrangers. Jemma, en Italie, le considère comme le médicament de choix, aisément maniable par voie intraveineuse, même chez l'enfant où il utilise sans inconvénients les injections dans la veine jugulaire.

2° Émétique de soude. — En dehors du produit classiquement désigné sous le nom d'émétique (tartrate d'antimoine et de potassium) il en existe un autre très voisin dont l'utilisation semble plus avantageuse. C'est le tartrate d'antimoine et de sodium encore appelé émétique de sodium et spécialisé en France sous le nom de stibyal, contenant 37,9 % d'antimoine métallique.

Les auteurs anglais et en particulier Christopherson et Rogers considèrent l'émétique de soude comme moins toxique, plus stable, mieux assimilable que le sel de potasse, susceptible d'être injecté à des intervalles rapprochés ; son emploi ne donnerait pas lieu aux incidents respiratoires comme la toux presque constante au moment des injections d'émétique.

Sa posologie est sensiblement la même que pour l'émétique de potasse. Il est préférable d'employer la voie intra-veineuse, mais la voie intra-musculaire ne présente pas d'inconvénients à condition que la technique en soit parfaite.

Chez un adulte on débute par 0,03 ou 0,05 et on augmente peu à peu jusqu'à 0,10 par injection. Celles-ci sont faites tous les 2 jours, par séries de 3 semaines suivies de repos.

Après un certain nombre d'injections on peut voir

quelquefois des incidents légers : rougeur du visage, légère gêne respiratoire, crampes passagères ; quant à la toux, si elle se produit, 0,03 de codéine suffisent à s'en rendre maître.

Cette médication a été employée avec succès en France par Terrien et Bizard, par d'Œlsnitz, Daumas, Liotard et Puech dans 5 cas de kala-azar. Ces derniers rapportent qu'ils ont employé des doses correspondant au plus à un demi-centigramme par kilogramme chez le jeune enfant. Les injections ont été faites tous les 2 jours, dans 3 cas par voie intra-veineuse, une fois par voie intra-musculaire, mais l'état de l'enfant trop précaire et qui mourut quelques temps après, n'a permis que d'ébaucher le traitement. Ils n'ont observé aucun accident, sauf quelques poussées fébriles après les premières injections, mais l'effet du traitement sur la fièvre a toujours été d'une netteté indiscutable et l'amélioration de l'état général et la diminution de la spléno-mégalie et de l'anémie ont été constantes bien que lentes à se produire.

Divers autres sels d'antimoine ont été essayés, que nous signalerons seulement :

Oscol-stibium, préparation colloïdale s'injectant par voie musculaire.

Antimonyl-stibényl (252 de Von Heyden).

Stibényl. — Mais nous voulons insister surtout sur certains composés organiques d'antimoine et notamment :

Le **stibényl** que nous avons pu nous-même employer.

En 1916 Caronia expérimente un nouveau sel d'abord préparé en Allemagne : le para-acetyl-aminophényl stibinate de soude qu'il dénomme : **Stibacétine**. Puis en 1920, Brahmachari, aux Indes, et Manson-Bahr essayent un nouveau produit, le **stibényl**, composé tout voisin du précédent et qui est d'ailleurs probablement le même. Ce produit contenant 34 % d'antimoine a été expérimenté en France d'abord par Monier-Vinard et Klippel, puis Jules Renault, Monier-Vinard et Gendron qui ont pu en préciser le mode d'élimination.

Il a fait preuve dans notre cas des mêmes qualités qu'on a décrites ailleurs : bonne tolérance, aucune réaction locale par voie musculaire, efficacité assez rapide sur la fièvre, l'état général et l'hypertrophie splénique.

Notre maître Jules Renault attire l'attention dans sa première observation, sur des points importants. Il a montré que le médicament doit être injecté de façon continue et à dose suffisante ; il avait été frappé en effet de l'action paradoxale obtenue au début du traitement : l'anémie s'accentuait, l'état semblait aller en s'empirant.

Mais pour se mettre en garde contre l'accumulation possible de l'antimoine, il eut le premier l'idée de faire rechercher l'élimination du médicament dans l'urine en faisant pratiquer le dosage de 6 en 6 heures après injection de stibényl.

Après une injection intra-fessière de 0,10 de stibényl, l'élimination de l'antimoine par l'urine est très rapide : en 12 heures la moitié du produit est éliminé ; après 36 heures les 6/7 ; après 72 heures il ne reste plus dans

l'organisme que quelques fractions de milligramme. Grâce à ces renseignements, sans plus craindre maintenant le danger d'accumulation, on pratiqua les injections de stibényl à 48 heures d'intervalle en augmentant progressivement les doses jusqu'à 0,20.

Dans notre cas, nous avons commencé par des doses faibles : 0,05 intra-veineux en solution à 1 % et que nous avons tenté de répéter tous les deux jours en augmentant la dose. Mais les veines de l'enfant étant vite rendues inutilisables, on dut continuer par voie musculaire. Notons que nous n'avons jamais observé d'induration au point d'injection bien que par suite de la petitesse des veines, du produit se soit répandu sous les téguments presque à chaque fois. Ultérieurement, la voie musculaire ne nous a donné aucun incident malgré les 36 injections pratiquées jusqu'à 0,20 par dose. A vrai dire, nous avons vu survenir à cette dose un peu élevée, semble-t-il, pour un enfant de 2 ans, quelques légers phénomènes d'intolérance : vomissements et diarrhée qui nous ont fait arrêter plusieurs fois la médication.

Nous avons pu constater ainsi la réalité à la fois de la stibio-intolérance aux doses fortes, et de la stibio-résistance secondaire qu'on a décrite comme s'il survenait dans certains cas une accoutumance du parasite au médicament : les reprises du traitement n'étant pas suivies immédiatement de la cédation des symptômes.

Mais nous n'avons observé aucun accident autre que les troubles digestifs signalés.

En résumé, le stibényl paraît être un excellent médicament à condition que l'on tâte la susceptibilité du ma-

lade, que le traitement soit bien conduit et entrepris à temps. Si on a pu l'injecter à la dose de 0,50 et 0,60 chez l'adulte, chez l'enfant de 2 à 3 ans, comme notre petite malade, il semble que la dose de 0,20 soit la maxima.

En tout cas, malgré les incidents signalés qui n'ont aucune gravité et qui indiquent simplement qu'on a atteint la dose maxima à ne pas dépasser, nous avons pu obtenir la guérison complète de l'enfant.

*
* *

Tout récemment, les auteurs anglais ont publié dans l'*Indian Médical Gazette* et *l'Indian Journal of Medical Research* des articles élogieux sur un nouveau composé d'antimoine qui leur aurait donné d'excellents résultats, d'efficacité considérable et réduisant la cure à quelques injections.

Brahmachari décrit la constitution chimique et la préparation de ce qu'il dénomme **chloro-stibacétine** et de la **stibamine-urée**, dont Shortt et Ram-Taran-Sen précisent l'emploi. La dose est de 0.05 à 0.25 qu'on peut employer même chez les enfants de 2 à 3 ans. Après 4 à 5 injections qu'on pratique tous les 2 jours, on fait une nouvelle ponction splénique pour rechercher les parasites. Si ceux-ci ont disparu, on consolide la cure par 2 ou 3 injections encore. Si non, on continue la série sans dépasser 2 ou 3 grammes pour une cure. Ce médicament serait bien toléré et présenterait une remarquable rapidité d'action.

Stibosan. — Enfin le dernier venu est le *Stibosan* ou « 471 de Von Heyden » (ou méta-chloro-para-acétyl-amino-phényl stybinate de soude).

Le médicament est présenté sous forme de poudre en ampoules scellées aux doses de 0.20 et 0.30. On fait dissoudre à froid dans de l'eau distillée pour obtenir une solution à 5 %. L'ampoule, une fois ouverte, peut être conservée au frais : une ampoule ouverte 2 ans auparavant et conservée dans un flacon bouché n'avait ni perdu son action chimique ni gagné en toxicité.

Pour un adulte vigoureux la dose initiale est de 0.20 pour atteindre 0.30. Chez un malade affaibli on commence à 0.05 pour atteindre 0.15 ou 0.25.

Les enfants tolèrent relativement de larges doses :

A 3 ans, la dose maxima est 0.10.

A 9 ans, elle atteint 0.20.

Et à partir de 12 ans, on peut injecter 0.25.

L'injection peut se faire par voie veineuse ou musculaire même chez les enfants de 1 à 2 ans, chez qui elle ne cause qu'un peu de douleur locale.

On fait 12 à 15 injections, 2 à 3 par semaine. La dose totale stérilisante étant d'environ 3 grammes pour un adulte.

La seule contre-indication est la présence d'ascite. L'albuminurie, la diarrhée ne sont pas des contre-indications.

Mais parfois apparaît de l'ictère qui doit faire suspendre les injections.

Il présente sur les autres produits les avantages suivants :

Il ne provoque pas d'intolérance : la toux, les vomissements qui suivent si habituellement les injections d'émétique n'existent pas avec le stibosan.

Il est stable et ne s'altère pas à l'air, si bien qu'il n'est pas nécessaire d'ouvrir une nouvelle ampoule à chaque fois, — enfin il demande moins d'injections que les autres sels d'antimoine; la cure stérilisante se fait en une douzaine d'injections seulement, au lieu de 30 ou 40 qui sont nécessaires avec le tartrate d'antimoine.

Das (Sudhir Kumar), dans l'*Indian Médical Gazette* de septembre 1925, rapporte 12 cas de kala-azar traités par le Stibosan. Tous les malades, qu'on a pu suivre jusqu'à 3 et même 14 mois après la dernière injection, sont restés en parfait état de guérison.

Il insiste sur la rapidité avec laquelle la fièvre tombe, le peu de durée du traitement, la rapide régression de l'hypertrophie splénique et l'innocuité du médicament.

Tout ne semble donc pas dit en matière de traitement. Mais l'antimoine apparaît bien comme le spécifique du kala-azar ; et de même que les sels arsenicaux le furent pour la syphilis, les sels antimoniaux sont de jour en jour perfectionnés.

OBSERVATIONS (Très résumées)

Obs. I. — MM. Labbé, Targhetta et Ameuille).

Observations de deux enfants serbes, frère et sœur, âgés de 9 et 6 ans, arrivés à Nice en janvier 1916 ; 18 mois après en septembre 1917, la fillette est prise de fièvre à grandes oscillations ; le frère est atteint quelques mois plus tard. Examen. — Anémie, amaigrissement, gros foie, grosse rate. En janvier 1918 : ponction du foie chez la fillette, ponction de la rate chez le petit garçon nombreux leishmania libres ou inclus dans des macrophages. Traitement par l'émétique.

Obs. II. — (MM. Carnot et Libert).

C... Samuel, 30 ans, entre à Beaujon le 29 avril 1921. Pâleur cireuse, fatigue extrême, œdèmes de la face et des membres inférieurs. Rate hypertrophiée mesurant 20 × 16.

Aussitôt, recherche de la leucémie, qui est négative. On apprend alors qu'il tomba malade en février 1918, en Macédoine, pris d'accès fébriles irréguliers qui le firent considérer comme paludéen et rapatrier.

Depuis cette date (août 1919) il est resté fatigué mais pouvait travailler. En février 1921, hospitalisé à Bichat pour bronchite, on découvre une première fois l'hypertrophie splénique et, après avoir pensé au paludisme, on envisage le kala-azar mais la ponction splénique reste négative, n'ayant donné issue qu'à du sang.

A Beaujon, on ne trouve pas non plus d'hématozoaires. mais l'examen du sang ayant montré une grosse leucopénie à 2.000 avec polynucléaires : 40, mono : 59, une ponction de rate est pratiquée de nouveau et permet cette fois de trouver les corps de Leishman. On entreprend un traitement par l'émétique mais dès la deuxième injection intra-veineuse à 0 10, quintes de toux très violentes avec angoisse qui ne cèdent qu'à la morphine. D'ailleurs état cachectique s'accentuant de plus en plus et entraînant la mort quelques jours après.

Obs. III. — (MM. Klippel et Monier-Vinard).

Femme de 25 ans ayant séjourné au Maroc en 1920. Est prise, en mars 1921, de grands accès fébriles à 40° quotidiens, puis bi-quotidiens avec frissons et sueurs. Un traitement quinique ne donne aucun résultat.

Vue à Paris le 25 juin 1921, présente des accès de fièvre subintrants, amaigrissement, gros ventre, énorme rate 38 × 17. On envisage le kala-azar : l'examen du sang périphérique restant négatif, on pratique une ponction splénique qui montre les leishmania.

Traitement. — D'abord par tartrate d'antimoine en potion (0,06 par jour) puis intra-musculaire. 0,04 par jour, mais sans aucune action. Le stibenyl est essayé le 20 juillet. Dès la première injection la fièvre s'atténue, la formule hématologique s'améliore. Après trois séries de stibényl de 0.79, 1,20, 1,80 la guérison complète était obtenue.

Obs. IV. — (MM. Jules Renault, Monier-Vinard et Georges Gendron).

Simonne C... Séjourne à Marseille et à Nice de juin 1919 à septembre 1921. En octobre 1921, l'enfant est examinée pour des troubles digestifs et l'on constate alors la pâleur du teint, l'augmentation de volume du ventre qui est due à la rate hypertrophiée mesurant 16 × 9. Elle a une consistance

ferme, une surface parfaitement régulière. Foie normal, pas d'adénopathies. Un examen hématologique montre qu'il y a anémie avec leucopénie faible, mononucléose, pas d'hématozoaire. Après échec de la médication quinique on envisage alors l'hypothèse de kala-azar et une ponction splénique faite le 23 novembre permet de constater l'existence de très nombreux leishmania.

Traitement. — On essaye alors le stibényl, dès le 25 novembre, par voie intra-fessière à la dose de 0,05, 0 08, 0,10, 0,12. On note une légère amélioration mais la fièvre n'est pas modifiée et la rate a encore grossi. Essayant d'augmenter les doses, une de 0,20 faite intra-veineuse le 12 décembre, entraîne des vomissements et de la toux qui font interrompre le traitement pendant une quinzaine de jours. Mais l'état ne s'améliorant pas et voyant apparaître une légère hypertrophie ganglionnaire, on décide de reprendre le traitement.

Le stibényl est injecté tous les 3 jours à dose de 0.15 au maximum. A ce moment l'état général est amélioré, mais l'anémie sanguine a augmenté encore et la rate est encore plus développée.

Frappé par l'action paradoxale du médicament vis-à-vis de la maladie, on fait alors rechercher le mode d'élimination de l'antimoine dans l'urine et l'on constate qu'en 12 heures la moitié du produit est éliminée et qu'il n'en reste pour ainsi dire plus dans l'organisme après la 40e heure.

On décide alors de modifier l'emploi du médicament en rapprochant les injections et en injectant 0,15, puis 0,20 tous les 2 jours. A dater de l'emploi de cette méthode l'amélioration de la maladie est allée régulièrement en augmentant à tous points de vue. L'enfant reçut 92 injections représentant 14 gr. 76 de st[1]bényl, de novembre 1921 à juillet 1922, où elle parut cliniquement guérie tout en gardant le foie et la rate légèrement hypertrophiés.

Les nombreux examens de sang pratiqués par le Dr P. P. Lévy montrent bien l'action favorable du médicament sur la

formule sanguine. Avant le traitement il y a : Globules rouges 3 488.000 ; globules blancs 6.000, hémoglobine 50 %, poly 21,83, mono 62,83. Après le début du traitement on assiste à la réaction paradoxale signalée : le 2 février 1922 l'anémie tombe à 1.856.000, les globules blancs à 4.000, les poly sont à 20 %, les mono à 70 %. Une fois le stibenyl injecté toutes les 48 heures, on voit la formule s améliorer progressivement, les hématies augmentent, les leucocytes reprennent leur taux normal, en même temps que le taux des polynucléaires augmente par rapport à celui des mono et que l'on voit apparaître quelques éosinophyles.

Obs. V. — (MM. d'Œlsnitz, Ballestre et Daumas).

H... Suzanne, 3 ans, habitant au voisinage de Nice. Début en mai 1920 par fièvre, pâleur et abattement. En novembre 1920, fièvre, par poussées intermittentes, amaigrissement, signes d'adénopathie trachéo-bronchique. Puis la rate augmentant de volume on porte le diagnostic de paludisme, mais le traitement quinique reste sans résultat. Cet état s'accompagnant à l'examen du sang d'anémie avec leucopénie, polynucléose à 22 %, et mononucléose à 73 % va durer jusqu'à fin janvier 1921 où l'on envisage alors la leishmaniose viscérale.

Une ponction de rate faite le 11 mars permet de trouver les corps de Leishman, mais le traitement ne put être entrepris et la mort survint quelques jours après.

Obs VI. — (MM. Terrien et Bizard).

Femme de 32 ans, observée à St-Nazaire. Malade depuis avril 1922 : fièvre à type continu avec plusieurs accès dans la journée, et qui a fait envisager la typhoïde, le paludisme, la fièvre de Malte. A l'examen, très grosse rate : 23 cm. Foie augmenté : 19 cm. Ni ascite ni ganglions. Examen du sang : Anémie à 2.500.000 avec quelques normoblastes, leucopénie énorme : 1.800, poly : 36, mono : 47, lympho : 17. On est amené à penser au kala-azar. On ne pratique pas de ponc-

tion de rate, mais sur 15 lames de sang périphérique on trouve sur une un fragment de grand mononucléaire contenant 7 leishmanies. Traitement au stilbyal.

Obs. VII, VIII, IX, X. — (MM. d'Astros, P. Giraud et Raybaud).

C... Noémie, 29 mois, habitant Marseille. Vue en janvier 1923 pour fièvre et augmentation de volume du ventre. Examen : Aspect cachectique, pâleur verdâtre, œdèmes des extrémités. Rate énorme, 18 × 11, gros foie, adénopathies modérées. Examen du sang : Anémie, leucopénie à 8.600, mononucléose à 75 %. Ponction de rate : Corps de Leishman, peu nombreux mais typiques. Traitement par le tartre stibié, 0,37 en 8 injections intra-veineuses, mais pas d'amélioration et mort par broncho-pneumonie.

C... Antoine, 2 ans, habitant Marseille. Vu en mai 1923. Malade depuis 3 mois, fièvre irrégulière, anémie, amaigrissement. Examen : Rate énorme : 20 cm. ; foie un peu gros, pas de ganglion. Fièvre irrégulière entre 38 et 39. Examen du sang : Légère anémie, leucocytes 8.400, mononucléose 85 %. Ponction de rate : Très nombreux leishmania. Traitement : Tartre stibié intra-musculaire, mais abcès qui fait interrompre le traitement.

Revu 10 mois après, en pleine récidive et soigné alors par le stibényl qui amène la guérison.

Jean D. ., 2 ans 1/2, habitant Marseille. Examen en mai 1923, rate : 18 cm. ; foie un peu gros. Examen du sang : Anémie à 2.200.000 ; leucocytes 4.500 ; mononucléose 75 %. Ponction de la rate : Très nombreux leishmania.

Traitement. — 7 injections intra-veineuses de 2 centigr. d'émétique de soude à 2 %. Amélioration légère mais l'enfant sort et est perdu de vue.

R... Alexandre, 3 ans 1/2. Examen en juin 1923 : Rate : 19 cm. ; foie un peu gros ; fièvre à 39. Examen du sang : Anémie à 1.800.000. Leucopénie à 4.380 ; mononucléose 81 %. Ponction de rate, nombreux corps de leishman ; culture positive sur milieu N. N. N.

Traitement : 5 injections intra-veineuses d'émétique de soude à 2%, mais broncho-pneumonie et mort.

Obs. XI. — (MM. P. Giraud et Zuccarelli).

F... Jean, 6 ans, habitant Marseille. Examen en août 1923, rate 21 × 16 ; foie débordant de 3 doigts le rebord costal, fièvre irrégulière aux environs de 39. Examen du sang : Anémie 1.300.000, leucocytes 1.600, mononucléose 85 %. Ponction de rate : Nombreux parasites.

Traitement. — Emétique de soude. 7 injections intramusculaires de 1 centigr. et 14 intra-veineuses de 1 à 6 centigr. Mais mort avec phénomènes asphyxiques.

Obs. XII, XIII, XIV, XV. — MM. d'Oelsnitz, Daumas, Liotard et Puech).

L... Otto, 16 mois. Examen 27 mai 1924 : Rate 16 cm. Examen du sang : anémie, leucopénie et mononucléose.

Ponction de rate présence de leishmania.

Traitement. — Injections intra-veineuses d'émétique de soude à 0,02, 0,04 0,5, dose totale 1 gr. 20. Ces injections entraînent à chaque fois une poussée fébrile mais l'état général s'améliore vite, la rate diminuant rapidement de volume.

M. Léonard, 3 ans. Examen octobre 1924 : fièvre, purpura. Examen de sang : anémie intense avec leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

Ponction de rate : présence de leishmania.

Traitement. — Injections intraveineuses d'émétique de soude, tous les 2 jours à 0,02 et 0,05. La fièvre tend vers la normale dès la dixième injection. Guérison.

C... Virginie, 4 ans. Examen : rate volumineuse 14 × 11. Examen du sang, anémie, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

Ponction de rate : décèle les leishmanies.

Traitement. — Emétique de soude intra-veineux à 0,02, puis 0,035. La température redevient normale après 5 jours. Dose totale 0,68. Guérison extrêmement rapide.

C... Pierre, 13 mois. Examen en mars 1924 : pâleur, gros foie, très grosse rate 12 cm. fièvre de 38° à 39°. Croyant à des manifestations syphilitiques, on pratique des injections de sulfarsénol mais sans résultat.

Ponction de rate : présence de leishmania.

Examen du sang sur lame : Présence de 2 corps de leishman dans un grand mononucléaire.

Traitement. — Tartre stibié par injections intra-musculaires, mais l'enfant cachectique meurt au bout de quelques jours.

Obs. XVI. — (MM. Lemierre, Leon Kindberg et Et. Bernard).

Femme de 26 ans, ayant séjourné 2 ans en Algérie. Début des accidents, en mai 1924, par fièvre, sueurs, augmentation du volume du ventre. Examen en novembre 1924 : énorme rate tombant dans le bassin, amaigrissement, fièvre quotidienne avec accès diurnes à 39°, pas de ganglions.

Examen du sang : anémie à 3.380.000, leucocytes 2000 ; poly : 9 %, mono : 89 %.

Après avoir recherché en vain l'hématozoaire, on émet l'hypothèse de kala-azar. Néanmoins, un doute subsistait sur la nature de cette énorme tumeur. On adresse la malade au professeur Lecène, qui conseille la splénectomie, la rate étant tournée sur son pédicule, en demi-torsion, avec le bord tranchant à gauche.

Opération le 5 décembre 1924 : rate énorme : 1500 gr. Suites opératoires bonnes. Mais la rate examinée présente des infarctus nombreux et est trouvée à l'examen histologique bourrée de leishmania.

La malade sortie de l'hôpital le 27 décembre, en assez bon état, y rentre de nouveau quelques semaines après fatiguée et amaigrie.

A ce deuxième séjour on trouve une hypertrophie hépatique très marquée, l'examen du sang montre une leucocytose dont le chiffre est remonté à 10.000 avec poly : 60 %, mono : 21 %.

On commence un traitement par le stibényl ; injections tous les 2 jours, du 28 décembre au 12 janvier, à la dose de 0,10, puis 0,30, 0,40, 0,50 intra-veineux. Les injections sont bien supportées. Mais malgré tout l'état général ne s'améliore pas, la fièvre persiste. La malade sort sur sa demande le 19 janvier et meurt chez elle 48 heures après.

Obs. XVII, XVIII. — (MM. d'Astros, Giraud et Zuccarelli).

Al... Marie-Louise, 21 mois, habitant Marseille. Examen en octobre 1923 : fièvre, énorme rate, 18 × 16, gros foie. Examen du sang : anémie à 3.000.000, leucocytes 1.800, mononucléose à 83 %.

Ponction de rate : très nombreux leishmania sur les frottis.

Traitement. — Emétique de soude intraveineux, 0,01 et 0,02 par dose, 9 centigr. en tout, mais après quelques jours : fièvre à 41, toux, ictère, mort.

Ar... Joseph, 3 ans. Examen en octobre 1923. Rate énorme 17 × 15. Gros foie. Ganglions. Fièvre entre 38° et 39°. Examen de sang : anémie à 2.800.000. Leucocytes 1.500 ; mononucléose 71 %.

Ponction de rate, nombreux corps de Leishman.

Traitement. - Emétique de soude en injections intra-veineuses. Guérison.

Obs. **XIX** à **XXXVII**. — M. P. Giraud rapporte enfin, en son nom et en celui de MM. d'Astros, Raybaud, Bocca, Cassoute, Trabuc, Poinsot, Astier, Planche, Battaglini, Chabert, Castelli, Massot, Parrel, le résumé succinct de 19 autres observations nouvelles.

Elles sont toutes identiques entre elles : enfants de 11 mois à 9 ans, anémie, très grosse rate, foie un peu augmenté de volume, fièvre, leucopénie avec mononucléose importante entre 57 et 85 % ; la ponction de la rate, et celle de la moelle osseuse pratiquée une fois, permettent de constater sur frottis la présence des leishmania.

Les traitements entrepris par le stibényl chez 11 d'entre eux et par des injections intraveineuses d'émétique de soude chez 8 autres, ont donné dans la plupart des cas de bons résultats.

Nous renvoyons à la *Revue Médicale de France et des Colonies*, où le résumé de ces observations est publié (n° 4, avril 1926, P. Giraud : 27 observations de kala-azar infantile à Marseille).

CONCLUSIONS

1° L'anémie splénique infantile par leishmania, kala-azar méditerranéen, s'observe de plus en plus fréquemment en France et même à Paris où nous avons pu en reconnaître un nouveau cas.

2° On la rencontre le plus souvent dans l'enfance, de 2 à 4 ans, mais on peut l'observer également chez l'adolescent et l'adulte.

3° Cliniquement, elle se manifeste d'une façon schématique par une très grosse rate lisse et dure, par de la pâleur avec fièvre irrégulière mais persistante, une hépatomégalie modérée.

Hématologiquement, par de l'anémie hypoplastique, avec diminution constante du chiffre des leucocytes, et prédominance considérable du taux des mononucléaires sur celui des polynucléaires. C'est une anémie splénomégalique fébrile avec hypoglobulie, leucopénie et hypopolynucléose.

4° Ce syndrome n'a rien de pathognomonique. Il se rapproche par certains points des anémies pseudo-leu-

cémiques, de la syphilis et de la tuberculose spléniques. Il est superposable à beaucoup de points de vue à l'anémie splénique paludéenne, aux anémies à type Strumpell, à la maladie de Gaucher, aux splénomégalies primitives de Debove et Brühl, à la maladie de Banti.

5° Le diagnostic ne saurait se faire par élimination.

On ne peut reconnaître la maladie que par la seule recherche du parasite par trépanation osseuse, ou par ponction splénique, qui est la méthode la plus simple, bénigne à condition de prendre certaines précautions.

Mais, contrairement aux notions classiques, il ne faut pas s'attendre à ce que les leishmanies fourmillent toujours dans les préparations, et il semble qu'il existe des formes où l'organisme est peu parasité.

6° La maladie guérit par les sels d'antimoine, à condition que le traitement ne soit pas entrepris trop tardivement et soit bien conduit. L'émétique de soude et le stibényl donnent d'excellents résultats.

Ces résultats et l'innocuité des nouveaux sels d'antimoine engagent à conseiller l'épreuve du traitement dans certains cas d'anémie splénomégalique infantile qui ne font pas leurs preuves étiologiques.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu le Président,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Nous citons uniquement les ouvrages que nous avons consultés pour notre Thèse.

La Bibliographie plus complète sur le Kala-Azar se trouve dans la monographie de P. Giraud (*Revue médicale de France et des Colonies*, février 1926).

Voir aussi les dernières années des *Archives de médecine des enfants*.

L'abbé Targhetta et Ameuille. — Le Kala-Azar infantile en France (*Bulletin Académie de Médecine*, 2 avril 1918, p. 288).

Carnot et Libert. — Un cas de Kala-Azar d'origine marocaine, survenu chez un adulte et observé à Paris (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, juin 1921).

Klippel et Monier-Vinard. — Premier cas de Kala-Azar d'origine marocaine. Guérison par le Stibényl (*B. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1922, p. 76).

Jules Renault, Monier-Vinard et Georges Gendron. — Kala-Azar d'origine française, guérison par l'Acétyl-P-Amino-Phényl-Stibinate de soude (Stibenyl) (*B. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1er décembre 1922).

D'Œlsnitz, Ballestre et Daumas. — Un nouveau cas de Kala-Azar infantile en France (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1922, p. 550).

Terrien et Bizard. — Un cas de Leishmaniose interne contractée par un adulte en France (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1923, n° 2).

D'Astros, Giraud et Raybaud. — 4 cas autochtones de Kala Azar infantile à Marseille (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, juillet 1923, p. 114).

Giraud et Zuccarelli. — Un nouveau cas autochtone de Kala-Azar infantile (*Marseille Médical*, 1923, p. 1141).

Lemierre, Léon-Kindberg et Et. Bernard. — Kala-Azar tunisien à évolution mortelle chez un adulte (*Société Médicale des Hôpitaux*, n° 13, 3 avril 1925).

D'Œlsnitz, Daumas, Liotard et Puech. — 4 cas de Kala-Azar d'origine française. Résultats favorables du traitement par les injections intraveineuses d'Emétique de soude (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1925, n° 7).

P. Giraud.— Vingt-sept observations de Kala-Azar infantile à Marseille (*Revue Médicale de France et des Colonies*, n° 4, 1926).

***

P. P. Lévy. — Sur l'Hématologie du Kala-Azar infantile, à propos d'un cas observé à Paris et terminé par la guérison (*Bulletin Société Pathologie exotique*, 1924, p. 477).

Joyeux. — Traitement et prophylaxie des maladies parasitaires d'après les travaux récents. Les récentes acquisitions en entomologie médicale (*Bulletin Médical*, n° 5, 30 janvier 1926).

Brumpt. — Précis de Parasitologie, (p. 150.)

P. Giraud. — Le Kala-azar infantile en France (*Archives Médecine des Enfants*, n° 4, avril 1926).

— Le Kala-azar infantile en France (*Revue Médicale de France et des Colonies*), n° 10, octobre 1925 ; n° 11, novembre 1925, n° 2, février 1926.

— Le traitement du Kala-azar infantile (*Marseille Médical*, n° 5, 15 février 1926).

Zuccarelli. — Contribution à l'étude du Kala-azar infantile autochtone. (*Thèse Montpellier*, 1923).

Giraud et Zuccarelli. — *Paris Médical*, n° 12, 1924.

Puech (G.). — Le Kala-azar d'origine française, diagnostic et traitement (*Thèse Paris*, 1925).

Ch. Nicolle. — Article Kala-azar (in *Nouveau Traité de Médecine*, tome 5).

— Aperçu sur le Kala-azar (*Presse Médicale*, n° 22, 18 mars 1914).

— Sur la technique de la ponction de la rate (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, n° 7, 21 juillet 1909).

— Chronique du Kala-azar en Tunisie (*Bulletin de Société de pathologie exotique*, n°8, octobre 1917).

— Chronique du Kala-azar en Tunisie (*Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord*, mars 1921 et juin 1922).

Ch. Nicolle et Ch Anderson. — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-azar (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 3 mémoires, juillet 1923, juillet 1924, juillet 1925).

— L'immunité dans le Kala azar expérimental du chien, avec quelques données sur l'évolution de la maladie chez cet animal (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 3 juillet 1925).

— Conservation du virus de la Leishmaniose canine sur les chiens dans les laboratoires (*Bulletin Société Pathologie exotique*, n° 3, mars 1923).

Ch. Nicolle et M. Conor. — Quelques expériences pratiquées avec le virus de la Leishmaniose naturelle du chien. Reproduction de la maladie chez le singe (*Bulletin Société Pathologie exotique*, 12 juin 1912).

— Difficulté de conservation du virus de la Leishmaniose canine par les passages (*Bulletin société Pathologie exotique*, 10 juin 1914).

Ch. Nicolle et Emile Lévy. — Un cas de Kala-azar terminé par la guérison (*Bulletin société Pathologie exotique*,8 mars 1911.

Burnet et Masselot. — 2e cas de Kala azar en Tunisie (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1925, n° 5,p. 397).

Lemaire, Sergent, Lhéritier. — Leishmaniose naturelle des chiens à Alger. (*Revue Médicale d'Algérie*, janvier1914).

***

Luzet. — Etudes sur les anémies de la 1re enfance et sur l'anémie infantile pseudo leucémique (*Thèse Paris*, 1890-1891),

Traité de Médecine de l'enfance. — (Grancher,Comby, Marfan, t. II, p. 78, année 1897.

Gaucher. — L'Epithélioma primitif de la rate (*Thèse Paris* 1882).

Debove et Brühl. — Communication à la société médicale des Hôpitaux, 1892. 29 juillet,page 596.

Hutinel — Les maladies des enfants, t. II, page 285,t. II, p. 339.

Sergent,Ribadeau-Dumas,Babonneix. — Traité de Pathologie médicale. (*Volume 10.Maladie de la Rate*).

Ribierre. — Maladies du sang (in *Pathologie interne. Bibliothèque Gilbert et Fournier*, p. 424).

Tixier. — Les anémies,page 36 (Paris 1923,Flammarion, éditeur).

P. E. Weill et Marcel Bloch. — Maladies du sang, p., 197-210, (in *Précis de Pathologie Médicale*. Masson,éditeur).

Aubertin. — Le diagnostic des anémies spléniques (*Presse Médicale*,n° 49, 20 juin 1925).

Léon Kindberg et E. May. — Un cas de splénomégalie primitive avec anémie (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie Pathologique* n° 2, mars 1912).

Léon Kindberg. — Maladie de Banti et anémie splénique (*Annales de Médecine* n°2 février 1914).

P.E. Weill et Chevallier. — La maladie de Gaucher, (*Paris-Médical*,n° 20, 15 mai 1926).

Grenet et Peignaux. — Sur un cas de Syphilis de la rate. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 14 décembre 1923).

***

Rocco Jemma. — L'anémie par Leishmania (*Rapport au Congrès de Pédiatrie*, octobre 1912).

— Courte notice historique sur l'emploi de l'antimoine

dans le traitement de la Leishmaniose interne (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, octobre 1917, n° 8, p. 763).

— Considérations sur le diagnostic et la thérapeutique de la Leishmaniose infantile (*La Pédiatria*, juin 1923).

— A propos de Kala-azar infantile (*Paris Médical*, 23 août 1924).

— La cure spécifique de la Leishmaniose infantile (*La Pédiatria*, janvier 1916).

— Sur la Leishmaniose du Chien dans les environs de Palerme (Pathologica 1er août 1912, in *Archives de Médecine des Enfants*, n° 5, mai 1923).

— A propos du Kala azar (*Paris Médical*, n° 6, 7 février 1925).

— A propos du Kala-azar infantile dans la région méditerranéenne (*Paris Médical*, n° 34, 23 août 1924).

Caronia. — De la ponction de la rate et de la moelle osseuse (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1922, n° 8, p. 722).

— Nouvelles préparations d'antimoine par voie intramusculaire dans le traitement de la Leishmaniose infantile. La Pédiatria, février 1916 (in *Archives de Médecine des Enfants*, 1916).

Yakimoff. — Etude sur le Kala-azar (*La Pédiatria*, 1er août 1923).

S. Cannata. — Recherches sur la présence des parasites de Leishman dans le sang périphérique (*La Pédiatria*, janvier 1914).

A. Longo. — Sur quelques cas de Kala-azar infantile, traité par le tartre stibié (*La Pédiatria*, août 1917).

Forti et Javarone. — Contribution statistique et clinique au traitement de la Leishmaniose interne (*La Pédiatria*, 15 février 1921).

Pittaluga. — Le Kala-azar infantile, sur la côte orientale d'Espagne. La medicina de los ninos, octobre 1912 (in *Archives de Médecine des Enfants*, n° 6, 1912).

Salazar de Souza. — Considérations sur le traitement du

Kala-azar infantile par la splénectomie (*Archives de Médecine des Enfants*, n° 7, juillet 1915).

— Le Kala-azar infantile, anémie splénique parasitaire. Lisbonne 1921 (in *Archives de Médecine des Enfants*, n° 1, janvier 1923).

Garcia del Diestro. — Le 1er cas de Kala-azar à Madrid (*La Pédiatria espanola*, septembre 1914).

Roig-Raventos. — Kala azar infantile. Revista de Ciœucias Medicos de Barcelona, novembre 1914 (in *Archives de Médecine des Enfants*, juillet 1915).

C. M. Wenyon. —Leishmaniasis A review of recent Litterature (*Tropical diseases* Bulletin n° 1, janvier 1922.

R. G Fargher et W. H. Gray. — La chimiothérapie de l'antimonie, comparaison des tartrates d'antimoine, avec les composés organiques (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, n° 5, décembre 1921).

P. Manson-Bahr. — Les injections intraveineuses de stybényl dans le traitement de la trypanosomiase humaine et du kala-azar (*The Lancet*, 24 juillet 1920 .

Napier. — Traitement du kala-azar par le stibényl (*The Lancet*, 29 avril 1922 .

Napier. — Stibosan, von Heyden 471 (*Indian medical gazette*, octobre 1915, p 466).

Das (Sudhir Kumar) — Stibosan von Heyden 471, in private practice (*Indian medical gazette*, septembre 1925, volume 60, n° 9, p. 425).

Brahmachari. — Chimiothérapie des composés d'antimoine dans le kala-azar (*Indian Journal of medical Research*, juillet 1925).

Shortt et Ram-Taran-Sen. — Urea-stibamine *in* the treatment of kala-azar (*Indian Journal of medical Research*, 1923, volume 9, p. 623).

Fritz, B Talbot et Arthur B. Lyon — Kala-azar chez l'enfant, le premier cas américain American Journal of Children diseases, septembre 1918 (in *Archives de médecine des Enfants*, n° 6 juin 1919).

Traitement de la Pelade

par les

Rayons ultra-violets